



藥物安全簡訊

Drug Safety Newsletter



全國藥物不良反應通報系統
National Reporting System of Adverse Drug Reactions in Taiwan

2009.Dec.Vol.28

本期內容

最新消息

| | |
|-------------|---|
| 藥物安全資訊..... | 2 |
| 藥品安全資訊..... | 2 |

專題報導

| | |
|-----------------------------------|----|
| 疑似注射 indomethacin 引起低血糖之案例報告..... | 6 |
| 氫離子幫浦抑制劑—臺灣 ADR 案例分析..... | 19 |

財團法人藥害救濟基金會
Taiwan Drug Relief Foundation

全國藥物不良反應通報中心
National Reporting Center of Adverse Drug Reactions in Taiwan

最新消息

藥物安全資訊

全國藥物不良反應通報中心

藥品安全資訊

1. 衛生署提醒醫師及病人小心監視 iron dextran 藥品可能引起過敏性休克之不良反應 (2009 年 10 月 21 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 於 2009 年 10 月 16 日發布缺鐵性貧血治療藥品 iron dextran 之安全資訊，建議醫師為病人處方 Dexferrum® (iron dextran) 之前應先執行治療劑量測試，並且觀察過敏性休克 (anaphylactic-type reaction) 的症狀，同時應具備急救設備，醫療人員也應接受急救訓練。對藥品有過敏史或對多種藥品過敏之病人使用該藥品可能會增加過敏性休克發生之風險。FDA 要求藥廠應以 boxed warning 刊載以上的警語。

經查，衛生署核准 iron dextran (藥品名稱 Desman® injection, 得賜滿注射液) 藥品許可證為內衛藥製字第 002342 號，所核適應症為「鐵缺乏之急性貧血」，該藥品仿單中亦詳載「注射本品有出現急性過敏性反應並因而致死的報告...這些過敏反應常於投藥後數分鐘內出現，造成突然的呼吸困難或心臟血管虛脫...有嚴重過敏或氣喘病史的患者要謹慎使用，出現急性過敏反應，立即給 epinephrine...」，同時刊載「應以定期血液檢查作為治療準則；靜脈注射：初劑量授與之前先緩慢靜脈注射測試劑量 0.5ml (25mg) 雖然急性過敏性反應通常在數分鐘內就會出現，但仍應觀察 1 小時以上，再給予剩餘的劑量...」。

衛生署呼籲醫師為病人處方 iron dextran 藥品時，宜審慎評估病人用藥風險，計算最適合之治療劑量，同時在注射藥品時應有急救設備，病人注射藥品後應觀察是否出現過敏性休克之症狀，以確保病人用藥安全。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm186899.htm>

2. 衛生署提醒 exenatide 藥品可能引起急性腎衰竭之不良反應 (2009 年 11 月 9 日刊於 ADR 網站)

美國 FDA 於 2009 年 11 月 2 日發布含 exenatide 藥品可能引起急性腎衰竭之安全

資訊，並已核准其仿單更新標示。FDA 從 2005 年 4 月至 2008 年 10 月，總共約有 6.百萬人使用 exenatide，共收到 78 件與該藥品有關之不良反應通報，其中 62 件發生急性腎衰竭，有些病人原先已存在腎臟方面的疾病，或者已潛在導致腎臟功能改變之風險因子。前述之不良反應，FDA 已經請藥商加刊在藥品仿單中。經查，衛生署於 98 年 4 月 1 日核准 exenatide（藥品名稱 Byetta®）藥品之適應症為「第 2 型糖尿病」，病人必需經由醫師診治後才能夠開立處方，病人應謹慎遵循醫師處方服用。該藥品屬於監視中藥品，藥商需於監視期間內每半年需檢送定期安全性報告，目前國內尚無病人服用 exenatide 藥品導致腎臟衰竭之不良反應通報個案。衛生署呼籲醫師為病人處方 exenatide 藥品時宜審慎評估其安全與效益。

摘自：

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm188656.htm>

3. 衛生署提醒醫療人員「氫離子幫浦抑制劑」不宜與抗凝血藥品 clopidogrel 合併使用（2009 年 11 月 19 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2009 年 11 月 17 日發布藥品安全資訊，提醒醫療人員，同時使用降低胃酸分泌藥品之 omeprazole 會與抗凝血藥品 clopidogrel 產生交互作用，降低 clopidogrel 之療效，而增加血栓形成之風險，導致心臟病發作或中風之危險。omeprazole 是一種氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors, PPIs），其他 PPIs 與 omeprazole 具有類似之藥理作用，也不宜與 clopidogrel 合併使用。

衛生署曾於 96 年 12 月發布新聞提醒使用 PPIs 藥品應小心監視不良反應發生，復於 98 年 6 月 4 日發布新聞並函文相關醫學會提醒醫療人員有關 clopidogrel 與 PPIs 藥品交互作用安全資訊，同時針對含 clopidogrel 成分藥品與 PPIs 藥品之使用進行風險效益評估，並於 98 年 11 月 19 日公告評估結果，要求所有含 clopidogrel 成分藥品仿單都必須加刊「Clopidogrel 為一種 prodrug，須於體內經 CYP2C19 酶代謝成活性代謝物以達到預防凝血的作用。而氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitors, PPIs）是用於治療消化性潰瘍與胃食道逆流性疾病的藥物，這一類藥物可能會抑制 CYP2C19 酶的活性，而減少 clopidogrel 轉換成活性代謝物，進而影響其療效。已有臨床試驗顯示，病人併用 clopidogrel 與 PPIs 可能會增加心血管血栓與心血管疾病再發風險。因此，除非必要否則應避免合併使用該二類藥品。

倘若臨床醫療需併用該二種藥品時，亦應經臨床醫師審慎評估病人之風險效益」等警語。至於是否所有氫離子幫浦抑制劑（包括 omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole 及 rabeprazole 等成分）都會與 clopidogrel 產生交互作用，衛生署已經列入 99 年度委託計畫研究重點，屆時研究結果將進一步評估該二種藥品之交互作用情形。在未有進一步研究結果之前，衛生署再次呼籲醫師盡可能避免併用 clopidogrel 與 PPIs 藥品。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm>

4. 衛生署提醒醫師及病人注意，使用抗癌藥物 Nexavar®宜小心肝臟方面之不良反應（2009 年 11 月 19 日刊於 ADR 網站）

日本傳出有病人使用抗癌藥品 Nexavar®而發生急性肝炎及肝性腦病變之嚴重不良反應，甚至有疑似因此而死亡之個案，目前尚須進一步釐清藥品使用與病人死亡原因之關聯性。

經查，衛生署於 96 年 10 月 23 日核准 Nexavar® 藥品許可證（衛署藥輸字第 024727 號，中文藥品名稱：雷莎瓦膜衣錠，藥品成分名：sorafenib tosylate），所核適應症為：「晚期腎細胞癌且已接受 interferon-alpha 或 interleukin-2 治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患。」該藥品屬於監視中藥品，藥商需定期檢送國內、外使用安全資料予衛生署。另查全國藥物不良反應通報資料庫中疑似使用 Nexavar®藥品引起之不良反應通報案件，經評估後均為不相關案例。衛生署已請藥商儘速將該國外藥品安全資訊評估報告送予衛生署評估，此外衛生署提醒醫師為病人處方該藥品時，宜同時監視病人用藥後的不佳反應發生情形。

摘自：http://drug.doh.gov.tw/news_cnt.php?type=pro&id=752

5. 衛生署提醒：術後放置關節內止痛輸注局部麻醉劑宜小心關節內軟骨溶解之不良反應（2009 年 11 月 19 日刊於 ADR 網站）

美國 FDA 於 2009 年 11 月 13 日發布醫藥安全資訊，發現有數名病人，於手術後 48 至 72 小時間，利用彈性軟管持續輸注局部麻醉劑至關節腔內以緩解術後疼痛，結果大約平均在 8.5 個月時，被診斷出有關節內軟骨溶解、壞死（chondrolysis）

等現象。目前還不知道真正導致關節內軟骨壞死的原因，其中除局部麻醉劑、輸注藥品之彈性軟管裝置之外還有很多因素都可能引起該不良事件，為了保護病人醫療安全，FDA 要求局部麻醉劑（包括 bupivacaine, chlorprocaine, lidocaine, mepivacaine, procaine, ropivacaine 等藥品）和輸注器之醫療器材之許可證持有廠商都必須在藥物說明書中加刊相關注意事項，以提醒醫療人員注意。此外 FDA 也提醒醫師，FDA 並未核准局部麻醉劑和輸注器可以用於持續關節腔內輸注止痛藥，當臨床醫療必須使用連續輸注藥品時也必須提醒病人，如果出現關節痛、僵硬、失去運動力時，應立即告知醫師以進一步診斷處置。

經查，衛生署未核准局部麻醉劑與輸注器搭配使用於關節內持續輸注以緩解病人疼痛，目前國內尚無病人因術後放置關節內止痛輸注局部麻醉劑而引起關節內軟骨溶解壞死之不良反應通報個案。衛生署呼籲醫師倘若醫療必須使用任何輸注管將局部麻醉劑持續輸注至關節腔內時，應小心軟骨溶解之不良反應發生，同時要提醒病人注意是否出現關節疼痛、僵硬或嚴重降低運動能力等現象，立即告知處方醫師。

摘自：

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190496.htm>

衛生署呼籲各醫療院所密切注意已使用回收藥物不良品之病患，是否發生不良反應，請利用下列專線或網址通報藥物不良反應通報中心，通報專線 02-2396-0100，網站：www.adr.doh.gov.tw。

專題報導

疑似注射 indomethacin 引起低血糖之案例報告

謝右文^{1,4} 林玟玲¹ 姚淑惠^{1,2} 賴振榕¹ 吳錫金⁵

¹中國醫藥大學附設醫院藥劑部、²中國醫藥大學藥學院藥學系、³財團法人藥害救濟基金會、

⁴全國藥物不良反應通報中心、⁵中國醫藥大學醫學系暨附設醫院泌尿部

審稿：陳銘仁¹、曹永魁² (¹馬偕紀念醫院胃腸科 醫師、²台大醫院小兒腎臟科 醫師)

前言

體重介於 500 至 1750 公克之早產兒常見開放性動脈導管 (patent ductus arteriosus)，除了支持性治療等待其自動關閉之外，一般性的醫療處置尚包括：水份限制、必要時施打利尿劑、倘若出現心臟衰竭的臨床表徵時則給予強心劑及合併呼吸支持療法，等 48 小時後仍未關閉且顯著影響血行動力學穩定時會注射使用 indomethacin sodium 讓其關閉，但有些醫院會採取預防性給藥，不一定在 48 小時後開放性動脈導管未關閉才給藥。Indomethacin 的代謝方面副作用包括低鈉血症、血鉀升高、低血糖

症及體液滯留所致的體重增加等。¹

此篇是以本院新生兒加護病房醫師所通報的五個「Indomethacin induced hypoglycemia」之藥物不良反應案例探討其因果關聯性，因為低血糖也是早產兒常見併發症之一，其他造成低血糖的原因尚包括：開放性動脈導管病人常需限制水分、葡萄糖輸注速率不夠等等，必須進一步釐清不是低血糖併發症才能確認藥物不良反應之相關性。

臨床案例介紹

案例一，97 年 10 月 24 日懷孕三十二週又一天以緊急剖腹方式產下的早產兒，出生體重 1460 公克，出生後伴隨呼吸窘迫症候群(respiratory distress syndrome)，收治於新生兒加護病房，醫師積極處置其開放性動脈

通訊作者：林玟玲
聯絡地址：台中市北區育德路 2 號
中國附醫藥劑部

導管問題於下午 6 點 55 分給予靜脈輸注 indomethacin 速效劑量 (loading dose) 0.28 毫克，隔天早上 7 點 39 分量測的血糖值 53 mg/dL (正常值：>60 mg/dL)，因其開放性動脈導管仍未關閉，於下午 1 點 22 分給予第二劑，劑量 0.13 毫克，在動脈導管未關閉情況下醫師於 10 月 26 日下午 6 點 57 分給予第三劑，劑量為 0.28 毫克，給藥後病人出現寡尿情形，其排尿量每小時每公斤體重僅有 1.8 毫升，因此給予靜脈輸注 1 毫克 furosemide；10 月 27 日血糖值 61 mg/dL，此時病人其開放性動脈導管仍未關閉，10 月 28 日量測之血糖值介於 33-40 mg/dL，10 月 29 日血糖值介於 29-74 mg/dL，這段期間因血糖值曾經一度降至 29 mg/dL，因此每 12 小時給予靜脈輸注 4 毫克 hydrocortisone；10 月 30 日血糖值回升至介於 57-65 mg/dL，10 月 31 日血糖值 56 mg/dL，停止輸注 hydrocortisone；11 月 1 日血糖值恢復至 101 mg/dL，11 月 2 日血糖值穩定介於 108-117 mg/dL，11 月 3 日血糖

值 73 mg/dL，11 月 4 日血糖值 66 mg/dL (附圖一)，且開放性動脈導管已關閉；10 月 25 日至 11 月 2 日膽紅素值介於 8.0-12.6 mg/dL (正常值：8.0-15 mg/dL)²；病人用藥紀錄列於附表一。在 12 月 10 日病人體重已超過 2200 公克，整體情況穩定後出院。此案例進行 Naranjo scale 評分，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應。³

案例二，97 年 11 月 3 日懷孕二十九週又兩天緊急自然生產的早產兒，出生體重 1190 公克，伴隨有二級呼吸窘迫症候群 (respiratory distress syndrome grade II) 及懷疑新生兒感染，當日下午 6 點 50 分因開放性動脈導管給予靜脈輸注 indomethacin 速效劑量 0.25 毫克，11 月 5 日開放性動脈導管已關閉，血糖值介於 46-61 mg/dL，11 月 6 日血糖值 60 mg/dL，11 月 7 日血糖值介於 35-49 mg/dL，11 月 8 日血糖值介於 36-52 mg/dL，11 月 9 日血糖值介於 55-67 mg/dL，11 月 10 日血糖值 58

mg/dL，11月12日血糖值恢復至102 mg/dL（附圖二），98年1月15日病人生命徵象穩定，准允出院並改以門診後續追蹤；病人用藥紀錄列於附表二。此案例依據Naranjo scale的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估4分，為「可能」的藥物不良反應。³

案例三，97年11月6日懷孕三十一週又兩天以緊急剖腹方式產下的早產兒，出生體重1400公克，伴隨有呼吸窘迫症候群及懷疑新生兒感染，11月6日血糖值原本為73 mg/dL，11月7日早上9點25分因開放性動脈導管給予indomethacin速效劑量0.25毫克，當日心臟超音波追蹤評估顯示動脈導管已關閉，但其三個每八小時一階段的排尿量分別為每小時每公斤體重1.43毫升降至0.71毫升，更低至0.36毫升，11月8日寡尿的處置藥物是給予靜脈輸注兩個劑量的furosemide 0.5毫克，之後其每八小時的排尿量由每小時每公斤體重1.43毫升、2.23毫升、逐漸上

升至4.02毫升，病兒的口胃管（oral gastric tube）反抽物出現咖啡色物質（coffee ground），血糖值下降至58 mg/dL，隔天口胃管反抽物已呈現清澈狀；11月10日血糖值介於51-59 mg/dL，11月11日血糖值介於43-68 mg/dL，病人再度出現寡尿情形，處置藥物繼續給予靜脈輸注furosemide 1.5毫克，11月12日血糖值介於61-63 mg/dL（附圖三），11月8日至11月12日膽紅素值介於7.9-10.7 mg/dL；病人用藥紀錄列於附表三。12月23日病人體重超過2200公克，整體情況穩定後出院並改以門診後續追蹤。此案例依據Naranjo scale的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估4分，為「可能」的藥物不良反應。³

案例四，97年11月11日懷孕三十週又六天剖腹產的早產兒，出生體重1400公克，初生時量測的血糖值為123 mg/dL，11月12日早上10點20分因開放性動脈導管給予indomethacin 0.28毫克，不過心臟超

音波追蹤評估動脈導管仍未關閉，施打 indomethacin 之後每八小時的排尿量分別為每小時每公斤體重 2.05 毫升、1.07 毫升、1.46 毫升，且口胃管反抽物呈現咖啡色物質，11 月 13 日中午 12 點 40 分給予第二次劑量 0.28 毫克，血糖值下降介於 43-50 mg/dL，但其每八小時的排尿量分別為每小時每公斤體重 1.07 毫升、0.8 毫升、2.05 毫升，因病人出現寡尿與心衰竭症狀，此時給予靜脈輸注 furosemide 劑量 1.5 毫，口胃管反抽物仍呈現咖啡色物質，11 月 14 日下午 4 點給予第三次劑量 0.28 毫克，醫師因為早產兒的腸胃道出血症狀給予處置藥物每六小時靜脈注射 ranitidine 2.5 毫克，此時血糖量測值介於 37-64 mg/dL，其每八小時的排尿量分別為每小時每公斤體重 4.02 毫升、6.25 毫升、6.43 毫升，11 月 15 日血糖值介於 62-87 mg/dL，因病人腸胃道出血情況已穩定，故停掉 ranitidine 注射藥物；11 月 16 日血糖值介於 78-120 mg/dL，11 月 17 日血糖值 69 mg/dL，11 月 18 日血糖值 57 mg/dL (附圖

四)，11 月 13 日至 11 月 19 日膽紅素值介於 8.2-11.2 mg/dL；病人用藥紀錄列於附表四。98 年 1 月 14 日血糖值恢復至 120 mg/dL，病人活動情況尚可、規則心跳速率准允出院並改以門診後續追蹤。此案例依據 Naranjo scale 的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應。³

案例五，97 年 11 月 13 日懷孕二十六週緊急自然生產的早產兒，出生體重 940 公克，伴隨有二級呼吸窘迫症候群及呼吸衰竭，血糖值介於 92 mg/dL，晚上 11 點 45 分因開放性動脈導管給予靜脈輸注 indomethacin 速效劑量 0.2 毫克，心臟超音波追蹤評估動脈導管仍未關閉，因此於 11 月 14 日下午 1 點 24 分給予輸注第二次劑量 0.1 毫克，此時血糖值下降量測值介於 36-94 mg/dL，因心衰竭症狀給予靜脈輸注 dopamine 3.22 mcg/kg/minute；11 月 15 日中午 12 點 59 分給予第三劑 indomethacin 0.17 毫克，血糖值介於 60-89 mg/dL，心

衰竭症狀的藥物處置部份是給予靜脈輸注 dopamine 5.32 mcg/kg/minute；11月16日血糖值介於 59-66 mg/dL，11月17日下午2點28分給予輸注第四次劑量 indomethacin 0.15 毫克，血糖值下降介於 49-55 mg/dL，因開放性動脈導管一直未關閉合併心衰竭症狀，繼續給予靜脈輸注 dopamine 5.32 mcg/kg/minute，並分別於11月18日凌晨1點13分給予輸注第五次劑量 indomethacin 0.15 毫克、同日下午4點38分給予輸注第六次劑量 indomethacin 0.15 毫克，血糖值介於 39-64 mg/dL，開放性動脈導管仍未關閉並合併心衰竭症狀，再繼續給予靜脈輸注 dopamine 3.22 mcg/kg/minute，11月20日血糖值介於 48-49 mg/dL，11月21日血糖值介於 48-50 mg/dL，11月22日血糖值上升至 82 mg/dL。11月29日血糖值 167 mg/dL，11月30日血糖值恢復至 112 mg/dL（附圖五），病人用藥紀錄列於附表五。12月10日血糖值 119 mg/dL，98年2月26日病人整個活

動情況穩定、規則心跳速率無雜音，准允出院並改以門診後續追蹤。此案例依據 Naranjo scale 的評估結果，其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應。³

討論

本院新生兒加護病房因為連續約兩個月期間有多例病兒在 indomethacin 注射後動脈導管閉合效果不佳，醫療團隊一起進行給藥安全之流程檢討，探討藥品品質部份由臨床藥師向廠商申請藥品出廠化驗報告及詢問他院是否也有用藥後低血糖疑似案例，並通報這五個疑似「Indomethacin induced hypoglycemia」藥物不良反應案例，初審評估時臨床藥師發現這五個疑似案例其不良反應嚴重程度需額外之醫療處理，不良反應之可能性分數評估 4 分，為「可能」的藥物不良反應（附表六）。持續追蹤所有病人後續的血糖變化，於停藥後並給予葡萄糖輸注約 3 至 11 天血糖值才恢復；醫師二審評估時也有提

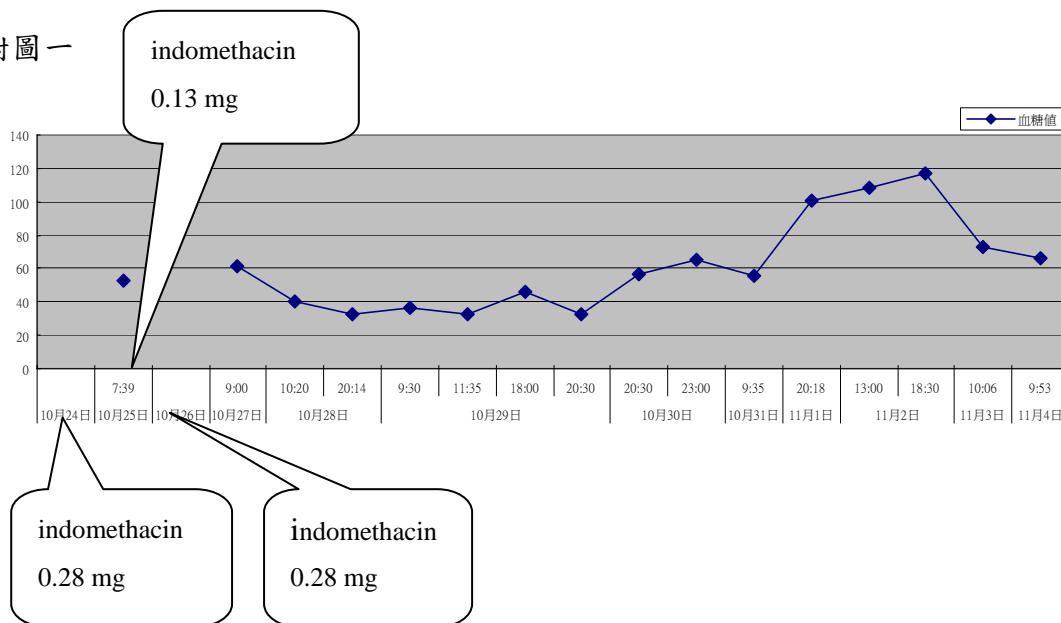
到低血糖也是早產兒常見之代謝方面併發症之一。另外，廠商提供了出廠化驗報告及藥物不良反應專家評估案例後的回覆是：目前台灣已通報的 5 個 indomethacin induced hypoglycemia 的案例（非本院 5 例），尚無法完全釐清是否由藥物引起。雖然 indomethacin sodium (Indocin®) 注射劑仿單提到當理想的注射速率尚未建立前，建議輸注時間是介於 20 至 30 分鐘。經追蹤後，截至目前為止，新生兒加護病房只出現一、兩個零星疑似案例，但無法確認是否因藥物引起？

依據文獻報告，出生體重介於 759-1460 公克的極低體重嬰兒給予靜脈輸注 indomethacin 治療開放性動脈導管導致低血糖反應，發生的頻率和嚴重程度可經由預防性葡萄糖輸注速率 4 mg/kg/minute 增加至 6 mg/kg/minute 而降低，文獻中的 25 個案例當中，有 11 個其血糖值曾低於 40 mg/dL，而給予高葡萄糖輸注速率的 15 個研究案例中，只有 2 個案

例有過低血糖反應。⁴ 一位出生 27 週的早產女嬰靜脈輸注 3 個劑量 indomethacin 0.2 mg/kg 後發生棘手的低血糖症，儘管已給予葡萄糖輸注劑量高達 13 mg/kg/minute，但因其血糖值仍低至 12 mg/dL，故給予 hydrocortisone 20 mg/kg/day 分次靜脈輸注，連續輸注 3 天之後劑量逐漸減少。⁴

另外，開放性動脈導管早產兒有靜脈輸注 indomethacin 0.3 mg/kg 之後的血糖值比沒有治療的早產兒明顯降低。接受輸注 indomethacin 的 25 個案例中有 3 位的血糖值低於 40 mg/dL，而 22 個對照組案例則沒有早產兒發生低血糖現象，因此，治療組的血糖值與其 indomethacin 的血中濃度呈相反比值。⁵ 有一篇 6 個早產兒的研究報告結果也類似。⁶ 在一篇關於藥物引起的低血糖症的系統性分析研究報告中提及納入的 43 例新生兒接受注射 indomethacin 治療開放性動脈導管者有 3 例發生低血糖的不良反應。⁷

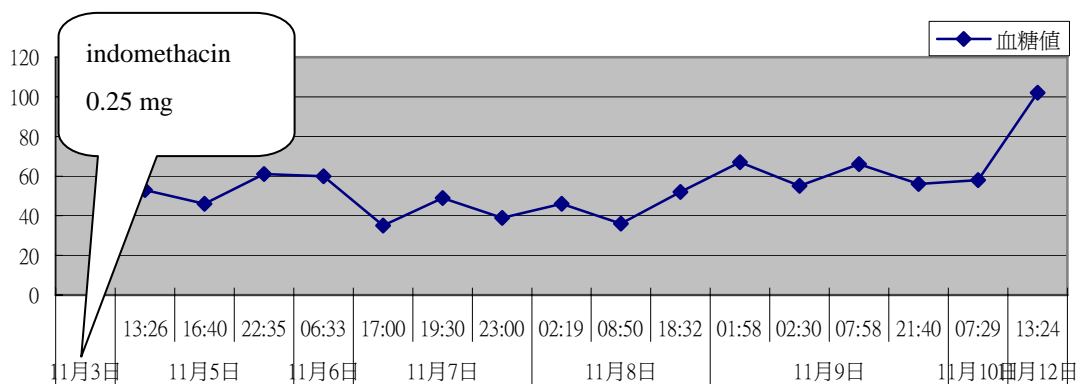
附圖一



附表一

| 藥品名稱 | 劑量 | 用法 | 途徑 | 97/10/23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 11/1 | 2 |
|---------------------------------|-------|------|-----|-----------|-----------|------------------------------|-----------------|----|---|----|----|----|------|---|
| Ampicillin 500mg/VI | 75mg | Q12H | IVD | v | v | v | v | v | v | | | | | |
| Gentamicin 80mg/2ml/Vial | 2.4mg | QD | IVD | v | v | v | v | | | | | | | |
| Indomethacin sodium 1mg/VI | - | STAT | IVD | | 0.28 | 0.13 | 0.28 | | | | | | | |
| Glucose 10% 500ml/BT | - | QD | IVD | 4.3 ml/hr | 4.7 ml/hr | | | | | | | | | |
| Glucose 50% 20ml/Amp | - | QD | IVD | | | | | | Taita No.5 80 ml + Glucose 50% 5.3 ml, keep 6.2 ml/hr | | | | | |
| Aminosteril Infant 10% 100ml/BT | - | QD | IVD | | | 1 - 1.1 ml/hr (1 g/ kg/ day) | | | 2.2 - 2.4 ml/hr (2-2.5 g/ kg/ day) | | | | | |
| Taita No.5 400ml/BT(複方) | - | Q1H | IVD | | | 5.2 ml/hr | 4.4 - 4.7 ml/hr | | | | | | | |
| Furosemide 20mg/2ml/Amp | 1mg | STAT | IVD | | | | v | | | | | | | |
| Hydrocortisone 100mg/Amp | 4mg | Q12H | IVD | | | | | | | v | v | v | | |

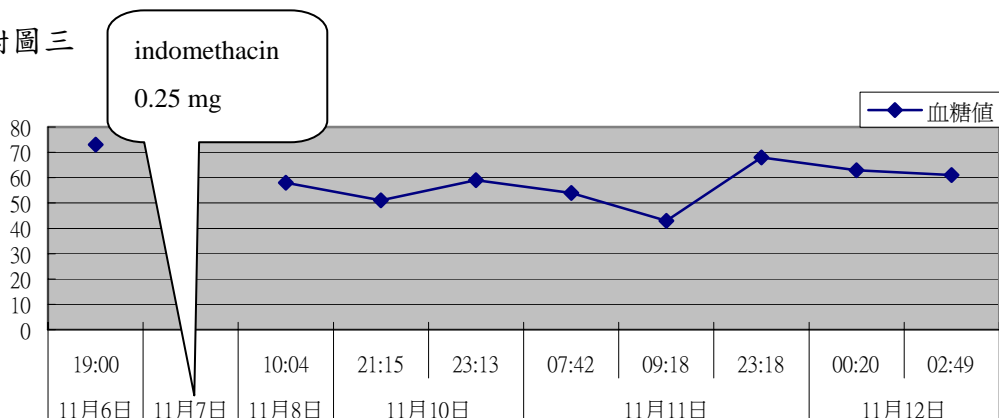
附圖二



附表二

| 藥品名稱 | 劑量 | 用法 | 途徑 | 97/11/3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------------------------|--------|------|-----|-----------|---|---------------------------|---|---|---|---|----|
| Ampicillin 500mg/VI | 55mg | Q12H | IVD | v | v | v | v | v | v | | |
| Gentamicin 80mg/2ml/Vial | 3mg | QD | IVD | v | v | v | v | | | | |
| Indomethacin sodium 1mg/VI | 0.25mg | STAT | IVD | v | | | | | | | |
| Glucose 10% 500ml/BT | - | QD | IVD | 3.5 ml/hr | | | | | | | |
| Glucose 50% 20ml/Amp | - | QD | IVD | | | | | Taita No.5 90 ml + Glucose 50% 19 ml, keep 3.3 ml/hr | | Taita No.5 90 ml + Glucose 50% 26 ml, keep 4 ml/hr | |
| Aminosteril Infant 10% 100ml/BT | - | QD | IVD | | | 1 ml/hr (1 g/ kg/ day) | | 2 ml/hr (1.5-2 g/ kg/ day) | | | |
| Taita No.5 400ml/BT(複方) | - | Q1H | IVD | | | 3.1 - 4.6 ml/hr | | 2.3 - 3.5 ml/hr | | | |

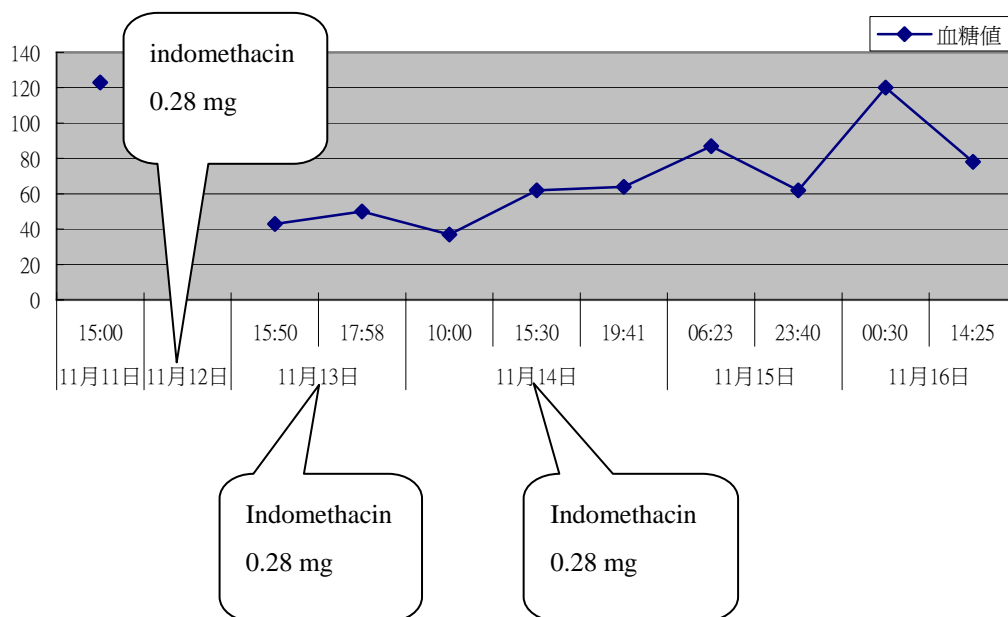
附圖三



附表三

| 藥品名稱 | 劑量 | 用法 | 途徑 | 97/11/6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---------------------------------|---------|------|-----|-----------------|---|---|-----------------|--|---------------|----|
| Ampicillin 500mg/VI | 70mg | Q12H | IVD | v | v | v | v | v | | |
| Gentamicin 80mg/2ml/Vial | 2.4mg | QD | IVD | v | v | v | v | v | | |
| Indomethacin sodium 1mg/VI | 0.25mg | STAT | IVD | | v | | | | | |
| Glucose 10% 500ml/BT | - | QD | IVD | 4.2 - 4.8 ml/hr | | | | | | |
| Glucose 50% 20ml/Amp | - | QD | IVD | | | | | 0.45% G/S 40 ml + Glucose 50% 10ml, keep 4.5 ml/hr | | |
| Aminosteril Infant 10% 100ml/BT | - | QD | IVD | | | | 1.4 - 1.6 ml/hr | | | |
| Taita No.5 400ml/BT(複方) | - | Q1H | IVD | | | | 4.3 - 4.5 ml/hr | | | |
| Furosemide 20mg/2ml/Amp | 1mg | STAT | IVD | | | v | | | 1.5mg stat | |
| Ranitidine 50mg/2ml/Amp | 1mg | Q12H | IVD | | | | | v | v | v |
| Tazocin 2.25g/vial | 0.1125g | Q12H | IVD | | | | | v | v | v |

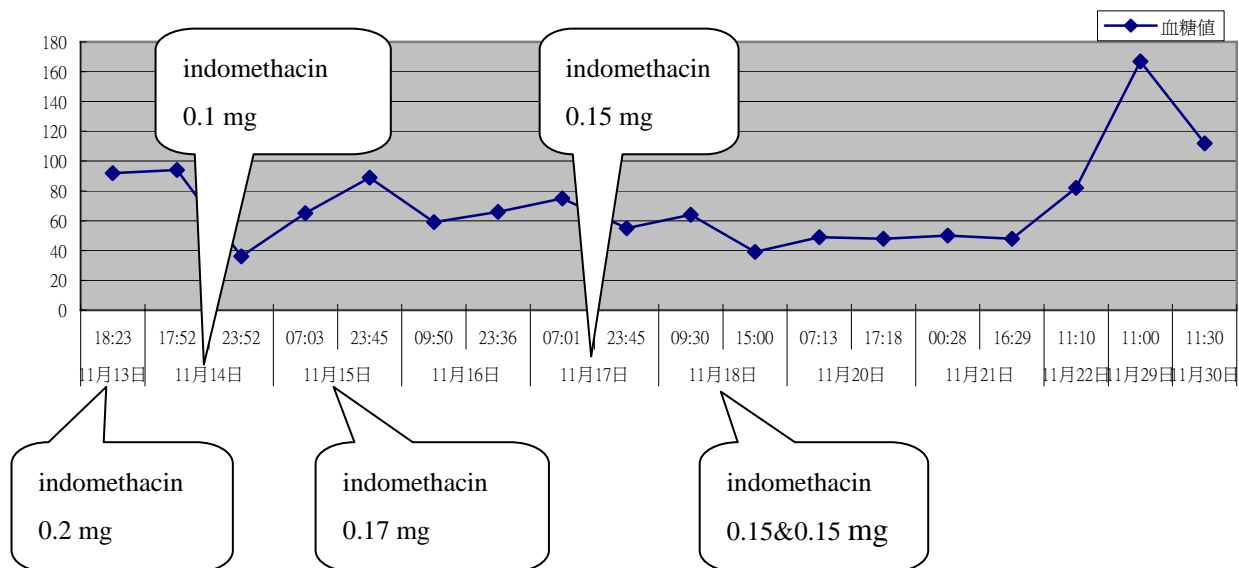
附圖四



附表四

| 藥品名稱 | 劑量 | 用法 | 途徑 | 97/11/11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | |
|----------------------------|--------|------|-----|--|----|----|-----------|-----|----|----|----|--|
| Ampicillin 500mg/VI | 70mg | Q12H | IVD | v | v | v | v | v | | | | |
| Gentamicin 80mg/2ml/Vial | 4mg | QD | IVD | v | v | v | v | v | v | v | | |
| Indomethacin sodium 1mg/VI | 0.28mg | STAT | IVD | | v | v | v | | | | | |
| Glucose 10% 500ml/BT | - | QD | IVD | 4.2 – 5.5 ml/hr | | | | | | | | |
| Glucose 50% 20ml/Amp | - | QD | IVD | Glucose 10% 85ml + Glucose 50% 5ml, keep 5.5-6 ml/hr | | | | | | | | |
| Furosemide 20mg/2ml/Amp | 1.5mg | STAT | IVD | | | v | 1.5mg Q6H | Q8H | | | | |
| Furosemide 10mg/ml | 1mg | BID | PO | | | | | | v | v | v | |
| Ranitidine 50mg/2ml/Amp | 2.5mg | Q6H | IVD | | | v | v | v | v | | | |
| Digoxin elixir 50ng/ml | 5ng | QD | PO | | | | | v | v | v | v | |

圖五



附表五

| 藥品名稱 | 劑量 | 用法 | 途徑 | 97/11/13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
|---------------------------------|-------|------|-----|----------|--|------|---------------|-----------|-----------|-----------|----|
| Ampicillin 500mg/VI | 50mg | Q12H | IVD | v | v | | | | | | |
| Gentamicin 80mg/2ml/Vial | 2.4mg | QD | IVD | v | v | | | | | | |
| Indomethacin sodium 1mg/VI | 0.2mg | STAT | IVD | | 0.1 | 0.17 | | 0.15 | 0.15 | | |
| Glucose 10% 500ml/BT | - | QD | IVD | | 0.3 – 2.6 ml/hr | | | | | | |
| Glucose 20% 20ml/Amp | - | QD | IVD | | Glucose 10% 40ml + Glucose 20% 10ml keep 1.5-1.9ml/hr | | | | | | |
| Tazocin 2.25g/VI (複方) | 0.09g | Q8H | IVD | | v | v | v | v | v | v | v |
| Teicoplanin 200mg/VI | 80mg | QD | IVD | | v | v | v | v | v | v | v |
| Aminosteril Infant 10% 100ml/BT | - | QD | IVD | | | | 0.2-0.6 ml/hr | | | | |
| Taita No.5 400ml/BT(複方) | - | Q1H | IVD | | | | | 1.7 ml/hr | 3.1 ml/hr | 2.3 ml/hr | |

附表六

| Naranjo scale 不良反應之評估： | | | | |
|---|----|-----|-----|----|
| 不良反應嚴重程度： <input type="checkbox"/> 自行緩解 <input checked="" type="checkbox"/> 需額外之醫療處理 <input type="checkbox"/> 增加住院天數 <input type="checkbox"/> 永久性傷害 <input type="checkbox"/> 死亡 | | | | |
| 不良反應之可能性： <input type="checkbox"/> 確定 (≥9分) <input type="checkbox"/> 極可能 (5-8分) <input checked="" type="checkbox"/> 可能 (1-4分) <input type="checkbox"/> 可疑 (≤0分) | | | | |
| 問 題 | 是 | 否 | 不知道 | 分數 |
| 1.關於此不良反應，以前是否曾有報告？ | +1 | 0 | 0 | +1 |
| 2.此不良反應是否發生在投予該懷疑藥物之後？ | +2 | -1 | 0 | +2 |
| 3.此不良反應是否在停用該藥後或投予拮抗劑後改善？ | +1 | 0 | 0 | +1 |
| 4.停藥後再度投予該藥，不良反應是否又發生？ | +2 | -1 | 0 | 0 |
| 5.是否有其他因素可能引起此不良反應？ | -1 | +2 | 0 | -1 |
| 6.給予安慰劑後，此不良反應是否也會再發生？ | -1 | +1 | 0 | 0 |
| 7.該藥物血中濃度是否已達中毒濃度？ | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 8.藥物劑量與不良反應程度是否成正比？ | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 9.病人是否曾對此藥或類似藥物產生過相同之不良反應？ | +1 | 0 | 0 | 0 |
| 10.是否有客觀事實證明此反應？ | +1 | 0 | 0 | +1 |
| | | 總 分 | | +4 |

最後，值得一提的是，所有文獻報告與 indomethacin 治療相關的低血糖反應均無法確認由 indomethacin 引起，這些早產兒（包括本文五例）均有營養問題（如牛奶餵食，葡萄糖點滴等），或嚴重疾病（如心臟衰竭，呼吸窘迫症，感染及使用 indomethacin 後之腎衰竭）等易發生低血糖之危險因子，因此 indomethacin 直接引起低血糖之相關性的證據不高。⁷ 雖然 indomethacin 引起低血糖之因果相關證據不高，但

這些低血糖的觀察提醒吾人於開放性動脈導管早產兒（有多重低血糖危險因子）使用 indomethacin（可能是這些病人稍易發生低血糖）必須監測血糖值，以避免低血糖的發生。

結論

由全國藥物不良反應通報資料庫中，擷取出 1998 年至目前有關 indomethacin sodium 注射針劑相關之不良反應通報案例共 5 件。⁸ 本文中五個案例可以懷疑 indomethacin 在其

低血糖中扮演一定的角色，但無法全然歸責於這個藥物，因此，希望藉由本院所通報的五個案例與院內藥物不良反應通報小組經由藥物不良反應監控機制，繼續追蹤新生兒加護病房 indomethacin 使用案例的血糖變化，期與全國相關醫療人員一起為新生兒用藥安全把關。

參考文獻

1. Indomethacin package insert: OVATION pharmaceuticals revised July 2006 printed in USA.
2. Clement C.S. Hsu, MD, FACP, FIDSA. Handbook of Clinical Laboratory Tests 1999; p20.
3. Michael S. Kramer, MD; John M. Leventhal, MD; Tom A. Hutchinson, MB; Alvan R. Feinstein, MD; An Algorithm for the Operational assessment of Adverse Drug Reactions. JAMA 1979; 242:7.
4. Hosono S, Ohno T, Ojima K, et al: Intractable hypoglycemia following indomethacin therapy for patent ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2000; 42:372-374.
5. Yeh KC: Indomethacin and indomethacin sustained release - A comparison of their pharmacokinetic profiles. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12:136-141.
6. Lilien LD, Srinivasan G, Yeh TF, et al: Decreased plasma glucose following indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Pharmacol* 1985; 5:73-77.
7. M. Hassan Murad, Fernando Coto-Yglesias, Amy T. Wang, Nasim Sheidaee, Rebecca J. Mullan, Mohamed B. Elamin, Patricia J. Erwin, and Victor M. Montori; Drug-Induced Hypoglycemia: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2009, 94(3):741 - 745.
8. 全國藥物不良反應通報資料庫中，擷取於1998年至目前之 indomethacin sodium 注射針劑 ADR 通報。

氫離子幫浦抑制劑－臺灣 ADR 案例分析

陳怡珊、謝維清

佛教慈濟綜合醫院 藥劑部

審稿：林敏雄¹、劉正典²（¹國泰綜合醫院家醫科 主任、²台北醫學大學附設醫院消化內科 副教授）

前言

自從氫離子幫浦抑制劑（Proton Pump Inhibitors, PPIs）類藥物上市以及配合幽門螺旋桿菌根除療法之應用後，不僅提高了消化性潰瘍及胃酸分泌過多等疾病之治癒率，也顯著降低消化性潰瘍疾病之復發率。¹有關氫離子幫浦抑制劑的安全性議題，在上市之初因其於動物試驗中與類癌腫瘤發生之相關性而被廣泛討論。²近日氫離子幫浦抑制劑的安全性再度被注意則是於2009年1月美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）、2009年5月歐洲醫藥品管理局（The European Agency for the Evaluation of Medicinal products, EMEA）以及2009年8月加拿大衛生主管機關等公告提醒醫療相關人員該類藥品與抗凝血

藥品 clopidogrel 併用可能會降低 clopidogrel 之療效，而增加病患血栓形成之風險。³⁻⁵ 行政院衛生署亦於2009年6月4日發佈新聞稿：「提醒醫療人員及病患「氫離子幫浦抑制劑」可能降低抗凝血藥品 clopidogrel 之療效」。⁶

氫離子幫浦抑制劑之作用機轉不同於乙型組織胺受體阻斷劑（H₂-blocker），主要藉由抑制胃部壁細胞（parietal cell）專司胃酸分泌的氫離子幫浦，而有效的抑制胃酸分泌，以達到消化道潰瘍的癒合。¹ 目前衛生署核准之氫離子幫浦抑制劑有以下成份：（一）口服劑型 - esomeprazole、lansoprazole、omeprazole、pantoprazole、rabeprazole；（二）注射劑型 - esomeprazole、omeprazole、

pantoprazole；核可之適應症為：「十二指腸潰瘍」、「胃潰瘍」、「逆流性食道炎」、「ZOLLINGER-ELLISON 症候群」、「合併抗生素治療與幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 相關的消化性潰瘍」等，注射劑型則用於「無法以口服藥物有效治療時之取代療法」。

本次研究針對全國藥物不良反應通報案件中與氫離子幫浦抑制劑相關案例的蒐集與分析，以了解國人因氫離子幫浦抑制劑引起藥物不良反應之型態表現及相關資料統計，提供醫療人員及民眾參考。

資料分析

本研究收集了截至 2009 年 6 月 15 日止，全國藥物不良反應通報系統案件中疑似因使用氫離子幫浦抑制劑引起之不良反應案例，個案基本資料詳見表一。調查期間全國疑似因氫離子幫浦抑制劑引起之不良反應通報案件總計 259 例。大部份為醫療人員通報，總計 223 例 (86.1%)，分別為藥師 179 例、醫師 36 例及護理人

員 8 例；藥廠通報則有 27 例(10.4%)。依性別分析，男性計 103 例 (39.8%)，女性計 156 例 (60.2%)。病患的年齡主要分佈於 40-90 歲，約佔總通報案例的 76.4%，有 16 例年齡未知(6.2%)。

不良反應之特性整理於表二，依不良反應的結果分析：有 4 例為「死亡」案例，其中 2 例為毒性表皮溶解症 (Toxic epidermal necrosis, TEN)，1 例為史蒂文生氏強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome, SJS)，相關性分別評為「極有可能」及「可能」，此 3 例之可疑藥品除了氫離子幫浦抑制劑之外尚列有：mefenamic acid、celecoxib、ciprofloxacin、captopril 及 clopidogrel。另一例則因心肌梗塞死亡，評為「不相關」。「危及生命」總計有 10 例：其中 4 例為史蒂文生氏強生症候群(3 例評為「可能」、1 例「無法評估」)；1 例為毒性表皮溶解症 (評為「可能」)；2 例為血小板減少症且均併用抗生素以治療感染，並於停用抗生素及氫離子幫浦抑制劑後血小板數目回升，相關性

分別評為「可能」、「極有可能」；1例為過敏性休克，不良反應發生於接受注射劑型氫離子幫浦抑制劑及綜合維他命時，並於停藥緊急處置後回復正常，相關性評為「極有可能」；1例為急性膽囊炎，評為「不相關」；1例為急性腎盂腎炎，評為「無法評估」。23例為「導致病人住院」，其中僅4例評為「極有可能」，不良反應症狀分別是：肝炎(2例)、多形性紅斑(1例)、水腫(1例)；8例評為「可能」，其中有4例為皮膚症狀，包括2例毒性表皮溶解症、1例史蒂文生氏強生症候群及1例皮疹，其餘則為成人呼吸窘迫症候群、肺炎、水腫、關節炎各1例；除此之外則分別評為不相關(n=7)、存疑(n=3)、資料不全(n=1)。10例為「延長病人住院」，其中2例評為「極有可能」，分別為皮疹及血小板減少症，均於停用氫離子幫浦抑制劑後緩解。另有5例評為「可能」，分別為史蒂文生氏強生症候群、溶血性貧血、深部靜脈血栓及肝指數上升。1例為腦腫瘤，評為「無法評估」。以不良反應型態來分析：

表一、通報個案基本資料

| 項目 | 個數 | 百分比(%) |
|-------|-----|--------|
| 通報總數 | 259 | 100.0 |
| 通報者 | | |
| 醫師 | 36 | 13.9 |
| 藥師 | 179 | 69.1 |
| 護理人員 | 8 | 3.1 |
| 廠商 | 27 | 10.4 |
| 其他 | 3 | 1.2 |
| 未註明 | 6 | 2.3 |
| 性別 | | |
| 男性 | 103 | 39.8 |
| 女性 | 156 | 60.2 |
| 年齡分佈 | | |
| 0-9 | 0 | 0.0 |
| 10-19 | 2 | 0.8 |
| 20-29 | 25 | 9.7 |
| 30-39 | 16 | 6.2 |
| 40-49 | 34 | 13.1 |
| 50-59 | 42 | 16.2 |
| 60-69 | 39 | 15.1 |
| 70-79 | 49 | 18.9 |
| 80-89 | 34 | 13.1 |
| ≥90 | 2 | 0.8 |
| 未知 | 16 | 6.2 |

27%為型態A(通常與藥品劑量及其藥理作用有關，為較常見之不良反應)，72.6%為型態B(通常與病患體質特異性有關，而與劑量的關連性較低為較罕見而不可預知之不良反應)，有一例未註明。不良反應之處

表二、不良反應特性

| 項目 | 個數 | 百分比 (%) |
|--------------|-----|---------|
| 發生 ADR 的結果 | | |
| 死亡 | 4 | 1.5 |
| 危及生命 | 10 | 3.9 |
| 導致病人住院 | 23 | 8.9 |
| 造成永久性殘廢 | 0 | 0.0 |
| 延長病人住院時間 | 10 | 3.9 |
| 需作處置以防永久性傷害 | 58 | 22.4 |
| 其他 | 118 | 45.6 |
| 非嚴重不良反應 | 32 | 12.4 |
| 未註明 | 4 | 1.5 |
| 型態 | | |
| A | 70 | 27.0 |
| B | 188 | 72.6 |
| 未註明 | 1 | 0.4 |
| 藥物不良反應之處置 | | |
| 停藥 | 51 | 19.7 |
| 停藥，並投與解藥 | 58 | 22.4 |
| 停藥、改變藥物治療 | 58 | 22.4 |
| 投與解藥，並改變藥物治療 | 20 | 7.7 |
| 未停藥，但投與解藥 | 3 | 1.2 |
| 減輕藥物劑量 | 2 | 0.8 |
| 未處理，密切觀察情況 | 12 | 4.6 |
| 急救 | 2 | 0.8 |
| 其他 | 49 | 18.9 |
| 未註明 | 4 | 1.5 |
| 嚴重度 | | |
| 輕度 | 93 | 35.9 |
| 中度 | 129 | 49.8 |
| 重度 | 13 | 5.0 |
| 無法評估 | 22 | 8.5 |
| 未註明 | 2 | 0.8 |
| 相關性 | | |
| A.無法評估 | 7 | 2.7 |
| B.資料不全 | 3 | 1.2 |
| C.存疑 | 12 | 4.6 |
| D.可能 | 126 | 48.6 |

| 項目 | 個數 | 百分比 (%) |
|--------|----|---------|
| E.極有可能 | 99 | 38.2 |
| F.確定 | 1 | 0.4 |
| G.不相關 | 9 | 3.5 |
| 未註明 | 2 | 0.8 |

置以停藥或合併其他處置佔多數 (n=187, 72.2%)，包括：「停藥」(n=51, 19.7%)、「停藥且投與解藥」(n=58, 22.4%)、「停藥且改變藥物治療」(n=58, 22.4%)及「投與解藥，並改變藥物治療」(n=20, 7.7%)。依不良反應的嚴重度分析：約一半的個案為「中度」(需治療、導致住院或延長住院時間至少一天) (n=129, 49.8%)；「重度」(導致死亡、危及生命、需加護病房治療或需七天以上才能復原、造成永久性殘疾或先天性畸形) 有 13 例；另有：93 例「輕度」(無需治療、不用解藥)、22 例「無法評估」、2 例未註明。依可疑藥品與不良反應的相關性分析：大多數個案與可疑藥品是有相關的，總計 226 例 (87.2%)，分別為確定 1 例、極有可能 99 例以及可能 126 例。

表三將所有通報的不良反應症狀依系統加以分類，總計通報症狀有

301 項。由表列可看出有 43.2% 的不良反應症狀發生於皮膚，尤以皮疹最多，而史蒂文生氏強生症候群及毒性表皮溶解症之發生數也有 15 例；其次為胃腸道系統，其中腹瀉及噁心/嘔吐則佔了近一半的案例，一例為消化道出血（同時併有血小板低下之不良反應）；神經系統的症狀則有 41 例，主要為暈眩、頭痛及椎體外症候群；29 例與心臟血管系統有關的症狀則以水腫的 15 例最多；血液系統亦有 14 例，以血小板減少居多，其次則為白血球減少。

討論

氫離子幫浦抑制劑與 clopidogrel 併用之交互作用

為預防及降低病患胃腸道出血之發生率，臨床上使用 clopidogrel 或 aspirin 之時會併用氫離子幫浦抑制劑。然而近來有報告指出併用 clopidogrel 與氫離子幫浦抑制劑的病患較多的心肌梗塞（myocardial infarction, MI）甚至是死亡案例或是

較高的血小板活性。⁷⁻⁹ Clopidogrel 為一前驅藥物（prodrug），於體內需先藉由細胞色素 P450 2C19 (Cytochrome P450 2C19, CYP2C19) 的媒介轉換為活性成份才有抗血小板的作用，而氫離子幫浦抑制劑或其他可能競爭性抑制 CYP2C19 活性的藥物就會影響 clopidogrel 的活化，可能因此降低了 clopidogrel 在臨床上的預期療效。^{7,10} Stanek 等人於 2009 年 Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) 年會發表，評估 16,718 位接受冠狀動脈支架且同時使用 clopidogrel 及氫離子幫浦抑制劑或未服用氫離子幫浦抑制劑的病患，分析結果顯示同時使用氫離子幫浦抑制劑之病人較未使用氫離子幫浦抑制劑之病人增加了 51% 的心血管事件發生（心肌梗塞，不穩定型心絞痛 unstable angina, 中風 stroke 等）。¹¹ 此次分析的 259 個案例中僅有 7 例併用氫離子幫浦抑制劑與 clopidogrel，其中一例發生之不良反應為血小板減少症合併胃腸

表三、氫離子幫浦抑制劑之不良反應症狀

| 不良反應症系統分類 | 案例數(%) | 主要症狀(案例數) |
|-----------|------------|---|
| 皮膚系統 | 130 (43.2) | 皮疹(97)、史蒂文生氏強生症候群(10)、搔癢(7)、毒性表皮溶解症(5)、多形性紅斑(4)、掉髮/禿髮(3)、蕁麻疹(2)、痤瘡(1)、濕疹(1) |
| 胃腸道系統 | 42 (14.0) | 腹瀉(13)、噁心/嘔吐(7)、口乾(4)、腹痛(4)、味覺異常(3)、腹脹(3)、便秘(2)、厭食症(2)、口腔炎(2)、消化道出血(1)、腸阻塞(1) |
| 神經系統 | 41 (13.6) | 暈眩(11)、頭痛(11)、椎體外症候群(8)、顫抖(4)、動作失調(3)、突發性耳聾(1)、眼瞼痙攣(1)、痙攣(1)、視覺模糊(1) |
| 心臟血管系統 | 29 (9.6) | 水腫(15)、胸痛(5)、臉潮紅(4)、心悸(1)、心跳過速(1)、急性心肌梗塞(1)、瘀斑(1)、鬱血性心衰竭(1) |
| 血液系統 | 14 (4.7) | 血小板減少(7)、白血球減少(3)、溶血性貧血(2)、INR 增加(1)、全血球減少(1) |
| 呼吸系統 | 8 (2.7) | 呼吸急促(3)、成人呼吸窘迫症候群(2)、呼吸困難(2)、肺炎(1) |
| 精神系統 | 7 (2.3) | 嗜睡(4)、失眠(1)、焦慮(1)、聽幻覺(1) |
| 肌肉骨骼系統 | 7 (2.3) | 關節炎(2)、肌肉炎(1)、肌肉無力(1)、肌肉痛(1)、骨折(1)、腿痛(1) |
| 肝膽系統 | 6 (2.0) | 肝炎(3)、肝指數上升(1)、急性膽囊炎(1)、黃膽(1) |
| 其他 | 17 (5.6) | 流汗增加(3)、交通事故(2)、發燒(2)、疲勞(2)、尿路感染(1)、乳液漏(1)、注射部位靜脈炎(1)、胰臟腫瘤(1)、深部靜脈血栓(1)、腦腫瘤(1)、過敏性休克(1)、急性腎盂腎炎(1) |
| 總計 | 301 (100) | |

說明:每一個個案可能有一個以上通報症狀,因此不良反應症狀案例數會大於個案總數。

道出血，有 4 例皮膚方面的不良反應，分別為史蒂文生氏強生症候群、毒性表皮溶解症、皮疹及掉髮，1 例為肝指數上升，1 例為關節炎加重，均非心血管事件。另以所有通報案例中與心血管系統有關之不良反應來看，有 5 例為胸痛/胸悶的案例，一例於急診以心電圖檢查排除為心血管事件，其餘 4 例則未詳述，通報者描述應與病患之原消化道潰瘍有關。雖然有一案例為急性心肌梗塞導致死亡，但死亡日期為停藥後 23 天，評為不相關，另一例鬱血性心衰竭之個案則評為與併用藥品 celecoxib 較具相關性，上述心血管相關之不良事件均未註明併用 clopidogrel。

惡性腫瘤

在動物試驗中，大劑量氫離子幫浦抑制劑的投與會造成動物的胃泌素(gastrin)分泌增加，而長期的高胃泌素濃度則與胃癌前細胞的發展有關。¹² 也因此氫離子幫浦抑制劑上市之初於臨床上考量病患長期使用與其可能的致癌性之相關性，並進行評估。經過長期的追蹤，在人體長期

使用氫離子幫浦抑制劑並未觀察到病患胃細胞的癌化情形，美國食品藥物管理局胃腸道用藥審議委員會 (FDA Gastrointestinal Drugs Advisory Committee) 也因此於 1996 年 11 月公告：長期使用酸分泌抑制劑並不會增加病患罹患萎縮性胃炎、腸道組織變性胃腺癌之風險。^{2,12~13} 此次分析案例中有兩例腫瘤相關之不良反應通報，均非屬胃腸道之惡性腫瘤，此二案例之腫瘤分別發生於腦部及胰臟，使用氫離子幫浦抑制劑的期間分別為 6 個月及 3 天，與可疑藥品之相關性評為”無法評估”及”不相關”。

社區性肺炎 (Community acquired pneumonia, CAP)

依據 Sarkar 等人的研究發現，在使用氫離子幫浦抑制劑少於 30 天的病患其社區性肺炎的發生與該類藥物之使用是有相關的，而且隨著氫離子幫浦抑制劑使用天數的減少，勝算比(odds ratio, OR)愈高，使用氫離子幫浦抑制劑 2 天、7 天及 14 天的勝算比分別為 6.53、3.79 及 3.21。也就是

在使用氫離子幫浦抑制劑 30 天內的病人發生社區性肺炎之比率較未使用之病人高，但使用氫離子幫浦抑制劑超過 30 天的病人則無統計學上的差異。¹⁴ Gulmez 等人亦有類似的觀察，發現病人在使用氫離子幫浦抑制劑 7 天內與社區性肺炎的發生相關性明顯高於使用氫離子幫浦抑制劑達 84 天的病人群。¹⁵ 可能機轉推測是因為氫離子幫浦抑制劑的酸分泌抑制使得上腸胃道的細菌量增加，間接與肺炎的發生有關。¹⁴ 本次分析個案中通報為呼吸道相關不良反應的案件數有 8 例，有 3 例呼吸道不良反應症狀（成人呼吸窘迫症候群 2 例及肺炎 1 例）為 2 個案例所通報，經查詢原始通報表確認為同一案例之首次及追蹤報告，此個案為臨床試驗收錄個案，該試驗採雙盲試驗，通報時尚未解碼，距氫離子幫浦抑制劑使用至肺炎發病約 10 個月，評為不相關。呼吸急促及呼吸困難的案例共 5 例，有 2 例是病患本身病史，有 2 例則疑為氫離子幫浦抑制劑過敏，另一例則因資料不全而無法評估，此次分析案

例中並沒有因使用氫離子幫浦抑制劑而導致社區性肺炎之案例通報。

其他

皮膚方面的不良反應是此次通報案件中佔最多數的，大多以皮疹表現，值得注意的是有嚴重皮膚不良反應如：史蒂文生氏強生症候群（10 例）及毒性表皮溶解症（5 例）的通報，其中僅有兩例為單獨使用氫離子幫浦抑制劑之個案。臨床使用氫離子幫浦抑制劑常併用其他藥品，例如：與一至二種抗生素併用作為幽門螺旋桿菌之根除療法、與非固醇類抗發炎藥 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 或 clopidogrel 併用以預防胃腸道潰瘍或胃腸道出血之不良反應等，而抗生素、非固醇類抗發炎藥物或 clopidogrel 等藥物亦有引起史蒂文生氏強生症候群或毒性表皮溶解症之報告，¹² 因此併用藥物之相關性無法排除。

結語

氫離子幫浦抑制劑自上市後即因優異的胃酸分泌抑制力而廣泛應用於臨床，美國食品藥物管理局則是

繼乙型組織胺受體阻斷劑 (H₂-blocker) 後於 2003 年核准了氫離子幫浦抑制劑的非處方用藥 (Over the counter, OTC) 上市。¹⁶ 國內目前氫離子幫浦抑制劑雖仍屬處方用藥，但在臨床上的應用也因其有效性及安全性有著極高的處方率。藥品使用量及使用對象普及後，與其他藥物、草藥或健康食品併用可能引起的交互作用問題乃至可能導致不良反應的機率也就跟著增加。因此，除了醫療人員定期接受藥物不良反應相關專業訓練外，持續針對民眾進行藥物不良反應通報的宣導及相關警訊之提醒，才能更完整監測藥品的安全性。

參考文獻

1. Berardi RR, Welage LS. Proton-pump inhibitors in acid-related disease. *Am J Health System Pharm* 1998; 55(21): 2289-98.
2. Langtry HD & Markham A: Rabeprazole: a review of its use in acid-related gastrointestinal disorders. *Drugs* 1999; 58(4):725-742.
3. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm092066.htm>
4. http://www.emea.europa.eu/human_docs/PDFs/EPAR/Plavix/32895609en.pdf
5. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/m-edeff/advisories-avis/prof/_2009/plavix_hpc-cps-eng.php
6. <http://adr.doh.gov.tw/manage/Data/B01/481.pdf>
7. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2009, 301(9): 937-44.
8. Pezalla E, Day D, and Pulliadath I. Initial Assessment of Clinical Impact of a Drug Interaction Between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors *J Am Coll Cardiol* 2008, 52(12): 1038-9.
9. Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of Omeprazol on the Antiplatelet Action of Clopidogrel Associated to Aspirin *J Thromb Haemost* 2006, 4(11): 2508-9.
10. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm079520.htm>
11. Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, et al. "A National Study of the Effect of Individual Proton Pump Inhibitors on Cardiovascular Outcomes in Patients Treated With Clopidogrel Following Coronary Stenting: The Clopidogrel Medco Outcomes Study," *Society for Cardiovascular Angiography and*

- Interventions 2009 Scientific Sessions; May 6, 2009; Las Vegas, NV
12. Micromedex® Healthcare Series, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com> (cited: 11/06/2009).
 13. Skoutakis VA, Joe RH, & Hara DS: Comparative role of **omeprazole** in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother* 1995; 29:1252-1262.
 14. Sarkar M, Hennessy S, & Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149(6): 391-398.
 15. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H et al. Use of a proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167(9): 950-5.
 16. <http://www.accessdata.fda.gov/psn/printer.cfm?id=161>

發行單位：財團法人藥害救濟基金會 全國藥物不良反應通報中心
指導單位：行政院衛生署藥政處
發行人：蕭美玲
總編輯：謝右文
編輯委員：李炳鈺 吳明賢 吳瑞美 林美淑 黃小文 陳本源 張峰義 盧玲娟 謝右文 謝維清
執行編輯：鄧艷屏
顧問：林敏雄 高純琇 郭壽雄 廖繼洲 顏秀瓊
地址：台北市中正區羅斯福路一段 32 號 2 樓
電話：(02) 2358-7343 (02) 2396-0100 (通報中心專線)
傳真：(02) 2358-4100
網址：<http://www.tdrf.org.tw> <http://adr.doh.gov.tw>
印刷者：晉富印刷股份有限公司
台灣郵政台北雜字第 1148 號執照登記為雜誌交寄